

Aus der III. Medizinischen Abteilung des
Krankenhauses München - Schwabing
(Vorstand: Prof. Dr. H. Mehnert)
und der Forschergruppe Diabetes München
(Vorstand: Prof. Dr. H. Mehnert und
Prof. Dr. O. Wieland)

NACHUNTERSUCHUNGEN BEI PATIENTEN MIT
SEKUNDÄRVERSAGEN ORALER ANTIDIABETIKA
NACH UMSTELLUNG AUF INSULIN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph L. Hofherr
aus München

München 1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der III. Medizinischen Abteilung des
Krankenhauses München - Schwabing
(Vorstand: Prof. Dr. H. Mehnert)
und der Forschergruppe Diabetes München
(Vorstand: Prof. Dr. H. Mehnert und
Prof. Dr. O. Wieland)

NACHUNTERSUCHUNGEN BEI PATIENTEN MIT
SEKUNDÄRVERSAGEN ORALER ANTIDIABETIKA
NACH UMSTELLUNG AUF INSULIN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph L. Hofherr
aus München

München 1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Haslbeck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Mehnert

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.1987

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1 - 2
2. METHODIK	3 - 6
2. 1. Untersuchungsgut	3
2. 2. Vorgehen bei der Datenerhebung	3 - 4
2. 3. Chemische Nachweise	4 - 5
2. 4. Andere Untersuchungen	6
2. 5. Statistische Auswertung	6
3. ERGEBNISSE	7
3. 1. Tabellen	7 - 12
3. 2. Abbildungen	13 - 16
3. 3. Besprechung der Ergebnisse	17 - 23
4. DISKUSSION	24 - 32
5. ZUSAMMENFASSUNG	33 - 35
6. LITERATURVERZEICHNIS	36 - 40

1. EINLEITUNG

Der Typ-II-Diabetes ist hauptsächlich durch eine periphere Insulinresistenz in Form eines Rezeptor- bzw. Postrezeptor-Defekts gekennzeichnet (26). Wesentliche Ursache bildet also eine mangelnde Insulinwirkung an peripheren Organen. Therapeutisch werden bei dieser, gewöhnlich jenseits des 40. Lebensjahres zu beobachtenden Diabetesform eine Diabetesdiät alleine oder später eine Behandlung mit Diät und oralen Antidiabetika durchgeführt. Da die Mehrzahl der Patienten mit Typ-II-Diabetes Übergewichtig ist, steht bei der Therapie die Reduktionskost ganz im Vordergrund.

Wegen der Progredienz des Diabetes mellitus ist die Möglichkeit der Behandlung mit Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp begrenzt (41). Dieser oftmals zu spät diagnostizierte Übergang in eine allmähliche Stoffwechseldekompensation wurde fälschlich als Spätversagen oder Sekundärversagen der Sulfonylharnstofftherapie bezeichnet. Die eigentlichen Ursachen dieses Spätversagens sind jedoch nicht bekannt (10). Symptome sind eine zunehmende Hyperglycämie mit Glucosurie, oftmals verbunden mit Änderungen des Körpergewichtes im Sinne einer Gewichtszunahme oder auch einer Abnahme. Dabei ist es notwendig, eine mögliche Stoffwechselentgleisung rechtzeitig zu erkennen.

Sind alle anderen - vor allem diätetische - Maßnahmen einer eventuell notwendigen Gewichtsreduktion ausgeschöpft, bestehen verschiedene Möglichkeiten der Weiterbehandlung: die Kombination des Sulfonylharnstoffs mit einem Biguanid, die Umstellung auf Insulin und neuerdings die Kombination von Insulin mit einem Sulfonylharnstoff-Präparat (3, 4, 12, 21, 24, 28, 41, 42). Über den weiteren Therapieverlauf einer Insulinbehandlung bei Patienten mit Sekundärversagen finden sich in der Literatur nur wenige Hinweise (7, 34, 40). Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es deshalb, den weiteren Therapieverlauf von sogenannten Sekundärversagern einer Glibenclamidbehandlung nach Umstellung auf Insulin an einer großen Patientengruppe zu untersuchen.



Dabei wurden die Daten der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mit den Entlassungswerten und dem aktuellen Stand nach 3 bis 4 Jahren einer Insulinmonotherapie verglichen.

2.METHODIK

2. 1. Untersuchungsgut:

342 Patienten mit Sekundärversagen einer Sulfonylharnstofftherapie wurden drei bis vier Jahre (im Mittel 3,7 Jahre) vor der jetzigen Untersuchung während einer stationären Behandlung von einer Therapie mit Diät und Glibenclamid auf Insulin umgestellt. Die Diabetesdauer betrug zum Zeitpunkt der Umstellung im Mittel $10,5 \pm 0,6$ Jahre ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Während des stationären Aufenthalts wurden die Patienten in einem einwöchigen Schulungsprogramm insbesondere über diätetische Probleme und die Technik der Insulininjektion unterrichtet. nach einem stationärem Aufenthalt von durchschnittlich 13 Tagen erfolgte die Entlassung mit Diät und ein bzw zwei Insulininjektionen.

2. 2. Vorgehen bei der Datenerhebung:

Von den 342 Patienten wurden zum Zeitpunkt der jetzigen Umfrage 37 ambulant in der Klinik betreut. Die aktuellen Daten konnten somit aus den vorhandenen Unterlagen erhoben werden. Die Adressen der behandelnden Hausärzte der verbliebenen 305 Patienten waren dem Archiv der Klinik zu entnehmen. Im September 1983 wurden die aus den Krankenakten ermittelten Hausärzte zum ersten Mal angeschrieben. Ein Brief enthielt ein Begleitschreiben, einen Fragebogen (Abb. 1) und ein frankiertes und adressiertes Rückantwortkuvert. Nach dem Erhalt von 165 Rückantworten und einer Wartezeit von 5 Wochen wurden im November 1983 die 140 unbeantwortet gebliebenen Anfragen erneut mit Fragebogen, Begleitschreiben und frankiertem Rückantwortkuvert versandt. Bis Januar 1984 konnten somit weitere 62 Antworten erlangt werden. Durch die schriftliche Umfrage wurden 247 Patienten erfaßt. Hinzu kamen die in der Diabetesambulanz des Krankenhauses betreuten 37 Patienten.

Bei den von insgesamt 284 Patienten erhobenen Daten enthielten 50 Fragebögen weniger als 3 Angaben und wurden deshalb nicht ausgewertet. 4 Patienten waren im Untersuchungszeitraum auf eine Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoff mit Insulin eingestellt worden. Die verbleibenden 230 Daten wurden nach folgenden Kriterien in Gruppen zusammengefaßt:

- 1.) Lebende (n = 148)
- 2.) Tote (n = 53)
- 3.) Unbekannt ob lebend oder tot zum Zeitpunkt der Umfrage (n = 29)
- 4.) Eine Insulininjektion beibehalten (n = 32)
- 5.) Wechsel von ein auf zwei Insulininjektionen (n = 37)
- 6.) Zwei Insulininjektionen beibehalten (n = 50)
- 7.) Wechsel von zwei auf eine Insulininjektion (n = 11)
- 8.) Körpergewichtsänderung seit Entlassung mehr als 2,5 kg
- 9.) Körpergewichtsänderung seit Entlassung weniger als 2,5 kg

Die im Fragebogen erhobenen Grunddaten wurden statistisch ausgewertet.

2. 3. Chemische Nachweise:

Die unter 2. 3. angeführten chemischen Nachweismethoden wurden für die im Krankenhaus München Schwabing erhobenen labortechnischen Daten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, zu den Entlassungswerten und für die in der hauseigenen Ambulanz weiterbetreuten Patienten angewendet. Dies sind insgesamt mehr als 2/3 der Daten. Die verbleibenden Werte stammen aus praxiseigenen oder Gemeinschaftslabors der angeschriebenen Hausärzte.

Blutglucose (6, 32):

Methode: Enzymatische Bestimmung mit Glucose-dehydrogenase, die die Oxidation von Glucose katalysiert.

Prinzip: β -D-Glucose + NAD $\xrightarrow{\text{Glucose-Dehydrogenase}}$ D-Gluconolacton +
+ NAD + H

Der Reaktionsverlauf wird durch den Zusatz von Mutarotase beschleunigt. Die Menge des gebildeten NADH ist der Glucosekonzentration proportional. Photometrisch dient NADH als Meßgröße, da seine Konzentration über seine Absorption im langwelligen UV-Licht (340 nm) gut zu bestimmen ist.

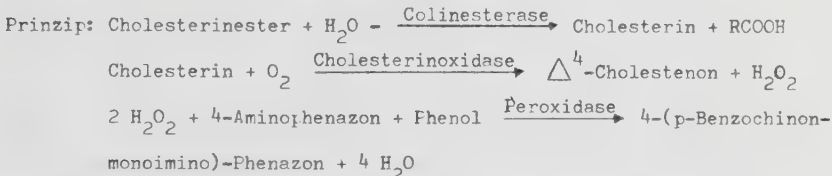
Harnglucose:

Nach einer Vortestung mittels glucosespezifischer Teststreifen wurden

die Harnproben auf enzymatischer Basis quantitativ mit einem automatischem Digitalpolarimeter (Zeiss OLD 3) untersucht.

Cholesterin (35, 36):

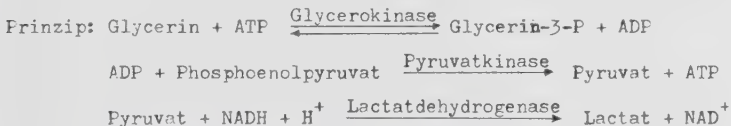
Methode: Enzymatischer Farbstest unter Verwendung von Cholesterin-Esterase, Cholesterin-Oxidase und Peroxidase.



Man mißt die Extinktion der Probe gegen die Reagenzlösung bei 500 nm, die der Konzentration des Cholesterins in der Probe proportional ist.

Triglyceride (9):

Methode: Enzymatische Bestimmung im Serum nach Eggstein und Kreuz.



Bei der Phosphorylierung von Glycerin mit Glycerokinase entsteht aus ATP ADP. Mit Phosphoenolpyruvat als Phosphatdonator wird ADP unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt. Im letzten Reaktionsschritt wird Pyruvat zu Lactat hydriert und NADH zu NAD oxidiert. Das Gleichgewicht der Lactatdehydrogenase-Reaktion liegt ganz auf der Seite des Lactats. Das während der Reaktion verbrauchte NADH ist der Glycerinmenge proportional. Die Extinktionsabnahme von NADH bei 366 nm ist Meßgröße und erlaubt die Berechnung der Glycerinkonzentration. Bei der Bestimmung der Triglyceride erfolgt vorher eine Hydrolyse mit äthanclischer Kalilauge. Dann wird der Glyceringehalt analysiert und das im Parallelansatz mitbestimmte freie Glycerin im Serum abgezogen.

2. 4. Andere Untersuchungen

Die ophthalmologischen Befunde wurden im Rahmen routinemäßiger augenärztlicher Untersuchungen mit dem Ophthalmoskop erhoben.

2. 5. Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen erfolgten an einem Großrechner (Telefunken TR 446) im Leibnitz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. In üblicher Weise wurde aus den Einzelwerten der verschiedenen Gruppen das arithmetische Mittel ($\bar{x}$), sowie die Standardabweichung der Einzelwerte (S), die Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), sowie die entsprechenden Signifikanzschranken mit einem statistischem Standardprogramm (SPSS) errechnet (31). Ab einem $p < 0,05$ wurden die Differenzen als statistisch signifikant bezeichnet.

Tabelle 1

Grund- daten Patienten- gruppen	Alter bei Entlassung aus stat. Behandlung (Jahre)	$\bar{x}$ (%)	Abstand seit Entlassung aus stat. Behandlung (Jahre)	Diabetesdauer bei statio- närer Aufnahme (Jahre)	Gewicht (*) (kg)	Insulin (*) ($\frac{\text{g}}{\text{g}}$ / 24 h)	Kohlenhydrate (RE) (g)	Retinopathia- diabetica (*)
Gruppe 1	67,7 $\pm 0,6$ n = 148	75 $\pm 0,1$ n = 148	5,7 $\pm 0,1$ n = 148	10,1 $\pm 0,4$ n = 148	68,1 $\pm 1,1$ n = 127	42,6 $\pm 1,6$ n = 130	13,2 $\pm 0,5$ n = 117	36,4 $\pm 4,3$ n = 99
Gruppe 2	71,3 $\pm 0,8$ n = 53	59 $\pm 0,1$ n = 53	2,5 $\pm 0,3$ n = 53	10,7 $\pm 0,7$ n = 53	68,8 $\pm 4,2$ n = 6	48,6 $\pm 5,8$ n = 12	15,0 $\pm 1,3$ n = 6	-
Gruppe 3	68,0 $\pm 1,4$ n = 29	79 $\pm 0,1$ n = 29	1,7 $\pm 1,7$ n = 29	10,5 $\pm 0,7$ n = 29	65,9 $\pm 2,1$ n = 21	35,8 $\pm 3,0$ n = 28	13,5 $\pm 0,5$ n = 23	50,0 $\pm 12,9$ n = 8

Gruppe 1: Lebende zum Zeitpunkt der Umfrage, n = 148

Gruppe 2: Verstorbene zum Zeitpunkt der Umfrage, n = 53

Gruppe 3: Unbekannt ob lebend oder tot
zum Zeitpunkt der Umfrage, n = 29

(*) : Zeitpunkt der Umfrage

Tabelle 2

Verlaufsdaten von Patienten mit Sekundärversagen einer Behandlung mit oralen Antidiabetika ($\bar{x} \pm SEM$)

A : Wert bei stationärer Aufnahme
B : Wert bei Entlassung aus stationärer Behandlung
C : Wert zum Zeitpunkt der Umfrage ($\bar{x} \pm 3,7$ Jahre nach Entlassung)

Verlaufs- daten Patienten- Grupp. n	% des Idealgewichtes			Blutglucose pp. (mg/dl)			Insulin (E/ 24 h)			Insulin(E/24h) pro kg-Körper- gewicht		Kohlenhydrate (BE)		Triglyceride (mg / 100ml)		Cholesterin (mg / 100ml)	
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C
Gruppe 1	121,5 $\pm 1,7$ n=148	121,9 $\pm 1,5$ n=148	127,6 $\pm 1,9$ n=127	204,1 $\pm 6,2$ n=104	200,7 $\pm 4,9$ n=113	214,7 $\pm 5,0$ n=135	34,0 $\pm 1,3$ n=148	34,0 $\pm 1,3$ n=148	42,6 $\pm 1,6$ n=115	0,54 $\pm 0,02$ n=148	0,62 $\pm 0,02$ n=115	11,4 $\pm 0,2$ n=148	13,2 $\pm 0,3$ n=117	205,1 $\pm 18,6$ n=140	255,6 $\pm 22,9$ n=101	251,4 $\pm 5,1$ n=142	251,1 $\pm 6,8$ n=106
Gruppe 2	117,3 $\pm 2,8$ n=53	116,8 $\pm 2,6$ n=53	127,5 $\pm 8,9$ n=6	317,2 $\pm 9,4$ n=30	203,5 $\pm 7,2$ n=35	221,7 $\pm 20,0$ n=10	34,4 $\pm 1,9$ n=53	34,4 $\pm 1,9$ n=53	48,6 $\pm 5,8$ n=12	0,55 $\pm 0,03$ n=53	0,77 $\pm 0,08$ n=6	13,0 $\pm 0,5$ n=53	15,0 $\pm 1,3$ n=6	357,0 $\pm 46,6$ n=49	141,6 $\pm 46,0$ n=5	210,6 $\pm 10,1$ n=50	205,2 $\pm 116,6$ n=5
Gruppe 3	123,2 $\pm 2,7$ n=29	121,9 $\pm 2,5$ n=29	130,7 $\pm 3,3$ n=20	207,2 $\pm 11,8$ n=17	205,1 $\pm 7,3$ n=22	240,3 $\pm 13,5$ n=27	30,8 $\pm 1,5$ n=29	30,8 $\pm 1,5$ n=29	35,8 $\pm 3,0$ n=28	0,51 $\pm 0,02$ n=29	0,51 $\pm 0,05$ n=23	11,9 $\pm 0,5$ n=29	13,3 $\pm 0,5$ n=23	310,5 $\pm 65,3$ n=26	202,9 $\pm 47,5$ n=8	238,4 $\pm 10,0$ n=26	243,6 $\pm 73,2$ n=9

Gruppe 1: Lebende zum Zeitpunkt der Umfrage, n = 148

Gruppe 2: Verstorbene zum Zeitpunkt der Umfrage, n = 53

Gruppe 3: Unbekannt ob lebend oder tot
zum Zeitpunkt der Umfrage, n = 29

Grunddaten in Abhängigkeit von der Zahl der täglichen Insulininjektionen bei Sekundärversagen oraler Antidiabetika ($\bar{x} \pm \text{SEW}$)

Tabelle 3

Grund- daten Patienten- gruppen	Alter bei Entlassung aus stat. Behandlung (Jahre)	$\bar{Q}$ (%)	Abstand seit Entlassung aus stat. Behandlung (Jahre)	Diabetesdauer bei statio- närer Aufnahme (Jahre)	Gewicht (kg)	Insulin (a) (E/24 h)	Kohlenhydrate (gg) (*)	Retinopathia- diabetica (*)
Gruppe 1	69,7 $\pm 1,4$ n=32	81,3 $\pm 7,0$ n=32	3,6 $\pm 0,2$ n=32	9,2 $\pm 0,8$ n=32	63,1 $\pm 1,7$ n=32	28,8 $\pm 1,3$ n=32	13,2 $\pm 0,4$ n=24	27,6 $\pm 8,4$ n=24
Gruppe 2	67,4 $\pm 1,2$ n=37	65,0 $\pm 8,0$ n=37	3,9 $\pm 0,2$ n=37	9,9 $\pm 0,8$ n=37	70,7 $\pm 2,0$ n=37	46,9 $\pm 1,9$ n=37	13,5 $\pm 0,4$ n=33	37,5 $\pm 10,0$ n=24
Gruppe 3	66,3 $\pm 1,0$ n=50	82,0 $\pm 5,0$ n=50	3,8 $\pm 0,2$ n=50	10,4 $\pm 0,9$ n=50	69,3 $\pm 2,2$ n=50	52,2 $\pm 3,0$ n=50	12,9 $\pm 0,5$ n=47	43,2 $\pm 8,3$ n=37
Gruppe 4	64,7 $\pm 2,9$ n=11	55,0 $\pm 1,5$ n=11	3,4 $\pm 0,4$ n=11	9,8 $\pm 1,1$ n=11	72,9 $\pm 4,0$ n=11	24,7 $\pm 2,6$ n=11	14,3 $\pm 1,2$ n=9	33,3 $\pm 16,7$ n=9

Gruppe 1: Eine Insulininjektion beibehalten, n = 32

Gruppe 2: Wechsel von ein auf zwei Injektionen, n = 37

Gruppe 3: Zwei Injektionen beibehalten, n = 50

Gruppe 4: Wechsel von zwei auf eine Injektion, n = 11

(*): Zeitpunkt der Umfrage

1

0

1

Verlaufsdaten in Abhängigkeit von der Zahl der täglichen Insulininjektionen bei Sekundärversagen oraler Antidiabetika ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

A : Wert bei stationärer Aufnahme

B : Wert bei Entlassung aus stationärer Behandlung

C : Wert zum Zeitpunkt der Umfrage ($x = 3,7$ Jahre nach Entlassung)

Verlaufsdaten Patienten- gruppen		% des Idealgewichtes						Blutglucose pp. (mg/dl)						Insulin (E/ 24 h)			Insulin(E/24h) pro kg-Körper- gewicht			Kohlenhydrate (BE)			Triglyceride (mg/100ml)			Cholesterin (mg/100ml)		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	
Gruppe 1		120,8 ± 3,3 n=32	119,0 ± 3,1 n=32	124,4 ± 3,1 n=30	299,7 ± 16,2 n=25	186,9 ± 12,0 n=22	209,4 ± 12,2 n=29	24,9 ± 1,4 n=32	28,8 ± 1,3 n=32	24,9 ± 1,4 n=32	0,42 ± 0,03 n=32	0,46 ± 0,03 n=30	11,4 ± 0,4 n=32	15,2 ± 0,4 n=24	282,0 ± 42,0 n=50	243,6 ± 40,8 n=26	222,3 ± 11,0 n=31	230,0 ± 11,2 n=50										
Gruppe 2		117,2 ± 2,6 n=37	116,1 ± 2,4 n=37	123,8 ± 3,0 n=32	278,0 ± 11,8 n=27	203,3 ± 8,1 n=30	224,9 ± 9,8 n=34	26,2 ± 1,3 n=37	46,9 ± 1,9 n=37	26,2 ± 1,3 n=37	0,41 ± 0,02 n=37	0,68 ± 0,03 n=32	11,9 ± 0,5 n=37	15,5 ± 0,4 n=32	288,9 ± 52,0 n=55	257,9 ± 70,0 n=26	227,2 ± 10,0 n=36	222,3 ± 13,4 n=26										
Gruppe 3		128,1 ± 3,4 n=50	126,4 ± 3,0 n=50	133,0 ± 3,8 n=43	295,3 ± 9,0 n=32	201,9 ± 8,1 n=40	213,7 ± 8,7 n=45	45,4 ± 2,4 n=50	52,2 ± 3,0 n=50	45,4 ± 2,4 n=50	0,71 ± 0,04 n=50	0,75 ± 0,05 n=43	11,0 ± 0,4 n=50	12,9 ± 0,5 n=47	310,9 ± 29,3 n=48	224,1 ± 23,8 n=37	245,1 ± 8,8 n=48	236,3 ± 13,8 n=37										
Gruppe 4		119,1 ± 5,1 n=11	117,4 ± 4,9 n=11	127,3 ± 6,8 n=10	309,6 ± 24,5 n=7	212,3 ± 25,0 n=11	195,2 ± 13,8 n=9	34,9 ± 4,9 n=11	24,7 ± 2,6 n=11	34,9 ± 4,9 n=11	0,55 ± 0,08 n=11	0,57 ± 0,05 n=10	12,4 ± 0,9 n=11	14,5 ± 1,2 n=9	189,2 ± 21,4 n=10	154,5 ± 50,6 n=4	210,7 ± 17,2 n=10	243,3 ± 10,2 n=4										

Gruppe 1: Eine Insulininjektion beibehalten, n = 32

Gruppe 2: Wechsel von ein auf zwei Injektionen, n = 37

Gruppe 3: Zwei Injektionen beibehalten, n = 50

Gruppe 4: Wechsel von zwei auf eine Injektion, n = 11

Grunddaten in Abhängigkeit von Zu- oder Abnahme des Körpergewichts nach Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin
($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Grund- daten Patienten-	Alter bei Entlassung aus stat. Behandlung (Jahre)	$\bar{Q}$ (%)	Abstand seit Entlassung aus stat. Behandlung (Jahre)	Diabetesdauer bei statio- närer Aufnahme (Jahre)	Gewicht (*) (kg)	Insulin (*) (E/24 h)	Kohlenhydrate (SE) (g)	Retinopathia- diabetica (*)
Gruppe 1	66,6 $\pm 0,9$ n=67	70,0 $\pm 6,0$ n=67	3,8 $\pm 0,4$ n=67	9,4 $\pm 0,6$ n=67	71,9 $\pm 1,4$ n=67	41,5 $\pm 2,2$ n=67	13,0 $\pm 0,3$ n=67	37,3 $\pm 6,8$ n=51
Gruppe 2	67,4 $\pm 1,0$ n=60	78,0 $\pm 5,0$ n=60	3,6 $\pm 0,4$ n=60	10,3 $\pm 0,6$ n=60	63,9 $\pm 1,6$ n=60	41,3 $\pm 2,5$ n=60	13,4 $\pm 0,5$ n=60	28,3 $\pm 7,2$ n=38

Gruppe 1: Gewichts Differenz von Entlassung zu Nachkontrolle $> 2,5$ kg

Gruppe 2: Gewichts Differenz von Entlassung zu Nachkontrolle $< 2,5$ kg

(*) : Zeitpunkt der Umfrage

Tabelle 5

Tabelle 6

Verlaufsdaten in Abhängigkeit von Zu- oder Abnahme des Körpergewichts nach Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin ($\bar{x} \pm SEM$)

A : Wert bei stationärer Aufnahme

B : Wert bei Entlassung aus stationärer Behandlung

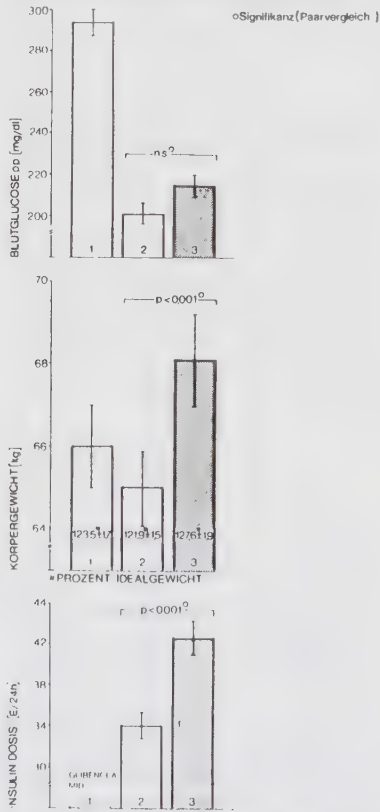
C : Wert zum Zeitpunkt der Umfrage ($\bar{x} = 5,7$ Jahre nach Entlassung)

Verlaufsdaten Patienten- gruppen	% des Idealgewichtes			Blutglucose pp. (mg/dl)			Insulin (E/ 24 h)			Insulin(E/24h) pro kg-Körper- gewicht		Kohlenhydrate (BE)		Triglyceride (mg/100ml)		Cholesterin (mg/100mg)	
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C
Gruppe 1	120,9 ± 2,1 n=67	119,1 ± 2,0 n=67	113,7 ± 2,4 n=67	288,5 ± 9,0 n=50	198,1 ± 7,0 n=51	221,2 ± 8,0 n=61	51,9 ± 2,0 n=67	41,5 ± 2,2 n=66	0,51 ± 0,03 n=67	0,59 ± 0,03 n=66	13,0 ± 0,3 n=61	11,5 ± 0,4 n=67	13,0 ± 0,3 n=61	250,1 ± 18,1 n=63	248,4 ± 37,2 n=52	233,1 ± 7,8 n=64	241,0 ± 11,5 n=53
Gruppe 2	126,5 ± 3,0 n=60	124,8 ± 2,8 n=60	120,7 ± 2,7 n=60	297,9 ± 11,1 n=40	201,0 ± 7,7 n=48	210,6 ± 7,4 n=54	55,4 ± 1,8 n=60	41,3 ± 2,5 n=49	0,66 ± 0,04 n=60	0,55 ± 0,02 n=49	13,4 ± 0,5 n=45	11,4 ± 0,4 n=60	13,4 ± 0,5 n=45	328,5 ± 33,3 n=56	232,7 ± 52,5 n=38	232,0 ± 7,8 n=59	221,5 ± 7,9 n=41

Gruppe 1: Gewichtsdiﬀerenz von Entlassung zu Nachkontrolle > 2,5 kg

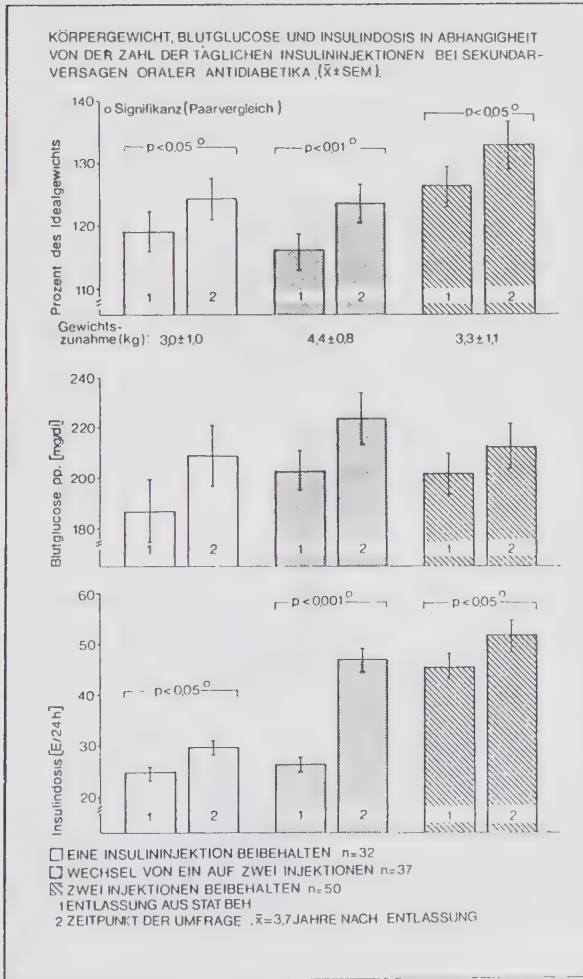
Gruppe 2: Gewichtsdiﬀerenz von Entlassung zu Nachkontrolle < 2,5 kg

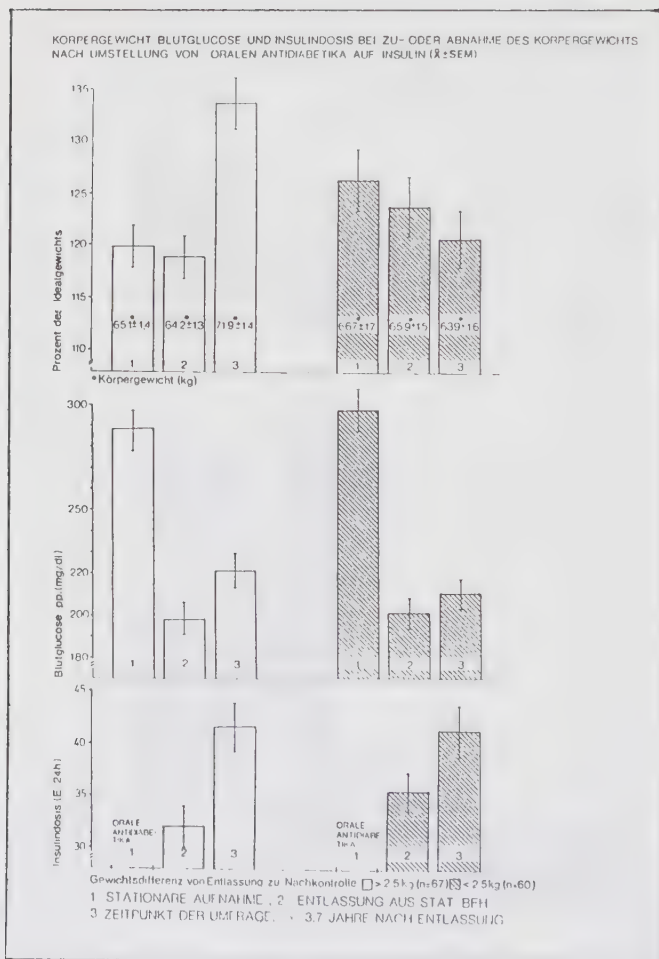
BLUTGLUCOSE, KÖRPERGEWICHT UND INSULINDOSIS BEI
SEKUNDÄRVERSAGEN ORALER ANTI-DIABETIKA VOR UND
NACH UMSTELTUNG AUF INSULIN (n=130; $\bar{x} \pm \text{SEM}$)



1 STATIONÄRE AUFNAHME, 2 ENTLASSTUNG AUS STATBEH
1 ZEITPUNKT DER UMFRAGE $\bar{x} = 17$ JAHRE NACH ENTLASSTUNG

Abbildung 3





3. 3. Besprechung der Ergebnisse

Durch die Umfrage konnten Informationen über den weiteren Therapieverlauf von 284 mit Glibenclamid vorbehandelten Patienten erlangt werden, die im Zeitraum von September 1978 bis Dezember 1981 in der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München Schwabing (Schwerpunkte: Stoffwechsel, Endokrinologie, Angiologie und Gastroenterologie), in stationärer Behandlung auf Insulin umgestellt wurden. Von der Entlassung aus stationärer Behandlung bis zum Zeitpunkt der Umfrage betrug der Abstand 3 bis 4 Jahre. Anhand eines Fragebogens (Abb. 1) wurden die folgenden aktuellen Grunddaten erfaßt und ausgewertet: Alter, Geschlecht, absolutes Körpergewicht, Abweichung vom Idealgewicht, Blutglucose postprandial (Kapillarblut), Triglyceride und Cholesterin im Serum, Retinopathie, Insulindosis pro 24 Stunden, die Zahl der täglichen Insulininjektionen und Kohlenhydratgehalt der Diabetesdiät. Weiterhin wurde nachgefragt, ob der Patient noch in Behandlung des Hausarztes stand, oder ob er inzwischen verstorben war. 83% der 342 angeschriebenen Hausärzte antworteten. Die Daten dieser 284 Antworten lassen sich in folgende Gruppen einteilen:

148 Lebende (34 aus der hauseigenen Diabetes-Ambulanz, 114 in hausärztlicher Behandlung)

53 Verstorbene

50 Angabe von weniger als 3 Daten (z.T. ohne Angaben)

20 Unbekannt, ob zum Umfragezeitpunkt noch lebend oder verstorben

4 Zum Umfragezeitpunkt mit Kombinationstherapie (Insulin mit sulfonylharnstoff)

23% von 284 der Hausärzte antworteten, daß im Zeitraum von 6 Monaten keine neuen Daten ermittelt wurden oder der Patient nicht mehr in Behandlung ist. Etwa 15% (n = 53) der Patienten waren verstorben. In 17% (n = 58) der Fälle war trotz zweimaligen Anschreibens keine Rückantwort erfolgt. 43% (n = 148) der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Umfrage in regelmäßiger ambulanter Kontrolle. 38% (n = 130) der Fragebogen enthielten vollständig auswertbare Antworten.

Die angeschriebenen Hausärzte erwiesen sich in der Regel als sehr kooperativ. Manche fügten den Fragebögen ausführliche Arztbriefe bei, andere wiederum versahen die Fragebögen mit handschriftlichen Bemerkungen über Behandlungsprobleme mit den Patienten. Im Anschluß folgen einige wörtliche Wiedergaben, die verschiedene Grundprobleme im Zusammenhang mit der ambulanten Diabetesbehandlung veranschaulichen:

- "Insulintherapie abgesetzt wegen Alkoholismus."
- "Patient ißt nebenbei sehr viel!"
- "Insulin vom Patienten abgelehnt!"
- "Diät wird nicht eingehalten."
- "Diät schwer einzuhalten, weil Frau B. kaum mehr etwas ißt und die Pflegerin muß froh sein, wenn Frau B. überhaupt etwas ißt. Patientin schwer abgemagert!"
- "Nachdem die Patientin zu selten zur Kontrolle erscheint, sind keine Angaben möglich. Einbestellung Ihrerseits scheint geboten zu sein!"
- "Diät empfohlen - tatsächliche Nahrungsaufnahme höher!"

Von den zum Zeitpunkt der Umfrage noch lebenden Patienten (n = 148) waren 75% weiblichen und 33% männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug $71,4 \pm 0,6 (\bar{x} \pm \text{SEM})$ Jahre. Lag bei stationärer Aufnahme eine schlechte Stoffwechsellage mit Blutglucosewerten von $294,1 \pm 6,2 \text{ mg/dl}$

vor, so hat sich die Stoffwechselsituation jetzt im Vergleich mit den Entlassungswerten, soweit dies an einem postprandialen Blutglucosewert zu beurteilen ist, nicht wesentlich verschlechtert. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, liegen die postprandialen Blutglucosewerte bei Entlassung und zum Umfragezeitpunkt bei $200 - 210 \pm 5$ mg/dl. Hingegen hat das absolute und das relative Körpergewicht signifikant zugenommen. Die absolute Gewichts Differenz beträgt immerhin $+ 3,1 \pm 1,1$ kg und das bei Patienten, die bei Entlassung mit $121,9 \pm 1,5\%$ des Idealgewichts bereits übergewichtig waren. Die Zufuhr von Kohlenhydraten war ambulant durchschnittlich um $1,6 \pm 0,3$ BE (12g Kohlenhydrate) erhöht worden. Ebenso deutlich ist der Anstieg der Insulindosis pro 24 Stunden, der im Mittel 8 bis 9 E beträgt. Daß die Steigerung der Insulindosis in enger Beziehung zum Körpergewicht steht, zeigt die Auswertung des applizierten Insulins bezogen auf das Körpergewicht. Hier hat sich die mittlere Dosis von $0,54 \pm 0,02$ E/kg KG auf $0,62 \pm 0,02$ E/kg KG im Beobachtungszeitraum ebenfalls signifikant ($p < 0,05$) verändert. Bei den Werten der Serum Triglyceride und des Serum-Cholesterin waren, soweit Angaben vorhanden (Tab. 1 und 2), keine signifikanten Änderungen feststellbar.

Laf der Anteil der Patienten mit Retinopathie bei Entlassung noch bei $24,3 \pm 3,6\%$ ($n = 130$), so hat er sich innerhalb von 3 bis 4 Jahren auf $36,4 \pm 4,9\%$ ($n = 99$) erhöht. Eine Einteilung in Schweregrade war leider nicht möglich, da die Hausärzte bei der Fragebogenbeantwortung nur ja oder nein ankreuzten und nicht, wie eigentlich vorgesehen weitere Angaben zur Stadieneinteilung machten.

Die Gruppe der zum Zeitpunkt der Umfrage bereits verstorbenen Patienten ($n = 53$) war zu 59% männlichen und zu 41% weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Lebensalter war um $3,6 \pm 0,8$ Jahre höher und die Diabetesdauer um $0,6 \pm 0,4$ Jahre länger als bei den noch lebenden (Tab 1 und 2).

Aus den wenigen vorhandenen letzten Angaben konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede errechnet werden.

Von den 29 Patienten, deren weiterer Verbleib (keine ambulante Behandlung beim Hausarzt über einen längeren Zeitraum) zum Zeitpunkt der Umfrage unbekannt war, waren 79% weiblichen und 21% männlichen Geschlechts. Die Auswertung der letzten vorliegenden Labordaten ($n = 20$) ergab, daß sich die Stoffwechselsituation (gemessen an den postprandialen Blutglucosewerten) von $205,1 \pm 7,3$ mg/dl auf $240,3 \pm 13,5$ mg/dl verschlechtert hat. Zusätzlich hat das absolute und das relative Körpergewicht von $221,9 \pm 2,5$ auf $130,7 \pm 3,3\%$ des Idealgewichts zugenommen. Die absolute Gewichts Differenz beträgt $5,4 \pm 1,1$ kg. Trotz eines Anstiegs der Insulinzufuhr um im Mittel 5 E war die Diabeseinstellung schlechter (Tab 1 und 2).

Analysiert man die 130 vollständig vorhandenen Patientendaten anhand der Anzahl, der bei der Ersteinstellung verordneten Insulininjektionen, so ergibt sich folgendes Bild: 25% ($n = 32$) behielten eine und 39% ($n = 50$) zwei Insulininjektionen täglich bei. 8% ($n = 11$) wurden von zwei auf eine Insulininjektion reduziert. 28% ($n = 37$) der Gesamtgruppe mußten im Beobachtungszeitraum von einer auf zwei Insulininjektionen umgestellt werden.

Bei den 25% ($n = 32$) Patienten, die eine Insulininjektion beibehielten hat sich die Stoffwechselsituation, beurteilt anhand der postprandialen Blutglucosewerte (187 ± 12 mg/dl bei Entlassung, 209 ± 12 mg/dl bei der Nachuntersuchung), nicht wesentlich verschlechtert. Das Körpergewicht, ausgedrückt in Prozent des Idealgewichts stieg von $119,0 \pm 3,1$ auf $124,4 \pm 3,1$ ($p < 0,05$). Die tägliche Insulindosis nahm von $24,9 \pm 1,4$ E auf $28,8 \pm 1,3$ E gering zu. (Tab. 4 und 5 Abb. 3).

Ähnlich stabil war die Stoffwechselsituation bei den 39% ($n = 50$) Patienten, die zwei Insulininjektionen beibehielten. Das Körpergewicht

stieg von $126,4 \pm 3,0$ auf $133,0 \pm 3,8\%$ des Idealgewichts. Die postprandialen Blutglucosewerte nahmen leicht von $201,9 \pm 3,1$ mg/dl auf $213,7 \pm 8,7$ mg/dl zu. Die zu dieser Stoffwechseleinstellung täglich benötigte Insulindosis mußte gering von $45,4 \pm 2,4$ E auf $52,2 \pm 3,0$ E gesteigert werden (Tab. 4 und 5, Abb. 3).

28% (n = 37) der Gesamtgruppe mußten im Beobachtungszeitraum von einer auf zwei Insulininjektionen umgestellt werden. Das Körpergewicht nahm dabei von $116,1 \pm 2,4$ auf $123,8 \pm 3\%$ des Idealgewichts signifikant ($p < 0,05$) zu. War das absolute Körpergewicht bei den Patienten, die eine tägliche Insulininjektion beibehielten um $3,0 \pm 1,0$ kg und bei denen, die zwei tägliche Insulininjektionen beibehielten um $3,3 \pm 1,1$ kg gestiegen, so war bei den Wechslern von ein auf zwei Insulininjektionen täglich die Steigerung mit $4,4 \pm 0,8$ kg am höchsten (Abb. 3). Die tägliche Insulindosis erhöhte sich von $26,2 \pm 1,3$ E auf $46,9 \pm 1,9$ E ($p < 0,001$) und mußte somit nahezu verdoppelt werden. Die postprandialen Blutglucosewerte mit $224,9 \pm 9,8$ mg/dl lagen dabei schlechter als bei der Entlassung aus stationärer Behandlung mit $203,3 \pm 8,1$ mg/dl (Tab. 3 und 4, Abb. 3). Bei den Labordaten der Triglyceride und des Cholesterin im Serum waren keine statistisch signifikanten Änderungen feststellbar.

8% (n = 11) der Patienten wurden von zwei auf eine Insulininjektion reduziert. Wie aus mehreren Randbemerkungen der behandelnden Hausärzte ersichtlich, war die Weigerung einiger Patienten sich zweimal täglich selbst zu spritzen hierfür häufigster Grund. Die Auswertung der Daten ergab aufgrund der geringen Anzahl keine statistisch signifikanten Werte (Tab 3 und 4).

Bei allen 4 obenstehenden Gruppen kann man feststellen, daß sich die Stoffwechselsituation unter Insulinmonotherapie (beurteilt anhand der postprandialen Blutglucosewerte) gegenüber den Werten zum Zeitpunkt

der Entlassung aus stationärer Behandlung zwar leicht verschlechtert hat, aber immer noch deutlich besser ist als bei stationärer Aufnahme mit Sulfonylharnstofftherapie (Tab. 4, 5, 13).

Es wurde weiterhin das Verhalten von Blutglucose und Insulindosis in Abhängigkeit von einer Körpergewichtsänderung (Zu- oder Abnahme) untersucht. Bei 47% (n = 60) der Patienten betrug die Gewichts-differenz von Entlassung zu Nachkontrolle weniger als 2,5 kg. Wie aus Abbildung 4 ersichtlich, hatte diese Patientengruppe einen rückläufigen Gewichtsverlauf. Im Beobachtungszeitraum betrug die Gewichtsreduktion $2,1 \pm 1,7$ kg. Lagten die Patienten bei stationärer Aufnahme bei $126,3 \pm 3,0\%$ des Idealgewichts, so entwickelten sie sich stationär und ambulant leicht rückläufig auf zuerst $124,8 \pm 2,8$ und anschließend $120,7 \pm 2,7\%$ des Idealgewichts. Die postprandialen Blutglucosewerte waren nach deutlicher Besserung durch die Therapieumstellung von Sulfonylharnstoff auf Insulin mit $201,0 \pm 7,7$ mg/dl bei Entlassung und $210,6 \pm 7,4$ mg/dl zum Umfragezeitpunkt nahezu gleichbleibend. Die täglich notwendige Insulindosis mußte nur gering um $5,9 \pm 2,5$ E gesteigert werden (Tab 5 und 6, Abb. 4).

53 % (n = 67) hatten nach einer leichten Gewichtsreduktion während des stationären Aufenthalts ambulant einen deutlich ansteigenden Gewichtsverlauf (Differenz von Entlassung zu Nachkontrolle mehr als 2,5 kg). Im untersuchten Zeitraum nahmen sie um $7,7 \pm 1,4$ kg zu (Abb. 4). Hatten sie bei stationärer Aufnahme $120,9 \pm 2,1\%$ des Idealgewichts und waren sie stationär leicht rückläufig auf $119,1 \pm 2,0\%$, so lagen sie nun deutlich erhöht bei $133,7 \pm 2,4\%$ des Idealgewichts. Die postprandialen Blutglucosewerte verschlechterten sich dabei von $198,1 \pm 7,0$ mg/dl bei der stationären Entlassung auf $221,2 \pm 8,0$ mg/dl bei der Nachuntersuchung. Die tägliche Insulindosis wurde um im Mittel 10 E von $31,9 \pm 2,0$ E auf $41,5 \pm 2,2$ E gesteigert. Die Erhöhung der

täglichen Insulindosis um 10 E bei den Patienten mit Gewichtszunahme von mehr als 2,5 kg war also fast doppelt so hoch als die der Diätbewußten um 5 bis 6 E (Tab. 5 und 6, Abb. 4).

4. DISKUSSION

Obwohl das Sekundär - bzw. Spätversagen einer Sulfonylharnstofftherapie ein häufiges, praktisch medizinisches Problem darstellt, bereitet es Mühe, Angaben über charakteristische Daten und Behandlungsergebnisse bei größeren Patientengruppen zu finden. Hinzu kommt, daß die eigentlichen Ursachen des Sekundärversagens ungeklärt sind (10). Als Ursachen werden z.B. die Progredienz der Grunderkrankung, Nachlassen der Insulinsekretion, Zunahme des Körpergewichts und eine periphere Insulinresistenz diskutiert (1, 27, 33, 38).

Schöffling (33) war einer der ersten, der sich anhand eines großen Patientenkollektivs (n = 1218) mit der Problematik des Sekundärversagens auseinandersetzte, eine mittlere jährliche Versagerquote von 8% ermittelte und damit auf eine zeitliche Begrenzung der oralen Diabetestherapie hinwies. Charakteristische Merkmale dieser Diabetiker wie Alter, Geschlecht und Gewichtsparameter wurden in der Studie nicht näher präzisiert. Als man jedoch begann, bei der Beobachtung der Patienten die Veränderung des Körpergewichts mit zu berücksichtigen, gelangte man zu der Erkenntnis (18), daß das Sekundärversagen dann mit Glibenclamid weiter erfolgreich behandelt werden konnte, wenn sich auch das Körpergewicht entscheidend verminderte. Im Übergewicht und dem Nichteinhalten der Diättherapie liegt demnach auch eine der Hauptursachen für das so häufige Sekundärversagen (33).

1977 und 1983 griffen Haupt et al. wiederum in zwei Studien den Zusammenhang von Übergewicht und Sekundärversagen auf. Die retrospektive Auswertung der Krankengeschichten von 914 Typ-II- Diabetikern (19, 20) ergab eine mittlere jährliche Versagerquote von 10%, die in Abhängigkeit von der Behandlungszeit kontinuierlich zunahm und sich unabhängig vom Alter bei Diabetesmanifestation zeigte. Als auslösender Hauptfaktor für das Sekundärversagen stellte sich das Übergewicht heraus, das offenbar zu einer permanenten Überforderung der B - Zellen führt. Das Sekundärversagen betraf in der vorliegenden

Studie alle Sulfonylharnstoffe im gleichen Umfang. Um den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Effektivität einer Sulfonylharnstofftherapie weiter herauszuarbeiten wurden 59 Typ-II-Diabetiker unter Glibenclamidtherapie in einer zweiten Studie nach Gewichtsklassen in 3 Gruppen eingeteilt und ein Auslassversuch mit Placebogabe und Diät durchgeführt (20). Nach Absetzen von Glibenclamid fand sich bei allen Gruppen eine Verschlechterung der Stoffwechsellage. Bei den gering Übergewichtigen war diese am stärksten. Hingegen war die schlechtere Stoffwechselsituation bei den stark Adipösen nach einigen Tagen reversibel. Weitere für die Patienten charakteristische Festdaten wurden nicht diskutiert. Als Ergebnis wurde festgehalten, daß bei der Sulfonylharnstofftherapie die Diabetesdauer und der Grad der Stoffwechselentgleisung zu berücksichtigen seien. Ferner wurde betont, daß Sulfonylharnstoffe kein Ersatz für eine Diabetesdiät sein können, da damit einer der ursächlichen Ansatzpunkte der Diabetestherapie, nämlich die Gewichtsreduktion, nicht erfaßt werde.

In einer neueren retrospektiven Studie von 300 Sekundärversagern wurde dagegen die Ansicht vertreten, daß schlechte Diätkenntnisse und erhebliches Übergewicht entgegen den bisherigen Vorstellungen nicht wesentlich an der Entstehung des Sekundärversagens beteiligt seien, sondern vielmehr die zunehmende Insuffizienz der B - Zellen mit Ausbildung eines weiteren Insulinmangels als Ursache anzusehen ist (43). Dies wurde damit begründet, daß die in dieser Studie untersuchten Patienten, im Vergleich zu anderen Untersuchungen (42), gute Diätkenntnisse, einen täglichen Insulinbedarf von im Mittel 30 E und geringes Übergewicht hätten. Die Sekundärversagerrate lag bei 5 - 7% pro Jahr.

Anhand einer Gruppe von 20 Typ-II-Diabetikern mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika ging Colman in einer 1985 veröffentlichten Studie einem eventuell möglichen Zusammenhang von Insulinsekretion und

immunogenetischen Markern (HLA-System) nach (8). Als charakteristische Festdaten dienten bei dieser Untersuchung Alter, Geschlecht, Abweichung vom Idealgewicht und Diabetesdauer. Bei den zu 90% übergewichtigen Patienten mit einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 9,5 Jahren lagen die Insulin- und C-Peptid-Werte nüchtern im Normbereich und stiegen nach Stimulation mit Glucagon in 75% der Fälle deutlich an. Im Gegensatz zu Patienten mit Typ-I-Diabetes konnten aufgrund der HLA-Typisierung keine für das Spätversagen charakteristischen immunogenetischen Marker festgestellt werden.

In einer 1986 erschienenen Studie wurden, um die Entwicklung des Sekundärversagens bei Typ-II-Diabetikern weiter abzuklären 60 Sekundärversager mit 60 erfolgreich behandelten Patienten verglichen (11). Dabei definierte man Sekundärversagen anhand eines mittleren täglichen Blutglucosewertes über 200 mg/dl, nach anfänglich guter Einstellung. Als weitere charakteristische Werte dienten Alter, Diabetesdauer, Abweichung vom Idealgewicht sowie eine familiäre Belastung. Die Sekundärversager wurden mit einer mittleren Insulindosis von 37 ± 3 E eingestellt und ein Jahr lang beobachtet; bei der Vergleichsgruppe von 60 zumeist mit Glibenclamid und Diät behandelbaren Patienten erstreckte sich der Beobachtungszeitraum über zwei Jahre.

Dabei lagen die Blutglucose- und HbA_{1c} -Werte ($13,9 \pm 0,4$ mmol/l und $13,3 \pm 0,3\%$) der Sekundärversager höher als die der Nicht-Versager ($7,1 \pm 0,2$ mmol/l und $8,9 \pm 2\%$). Weiterhin stellte sich bei den Sekundärversagern im Vergleich zu den Nicht-Versagern ein um 50% niedrigerer C-Peptid-Spiegel heraus. Aufgrund einer weiten Überschneidung der Ergebnisse ließ sich jedoch kein charakteristischer C-Peptid-Spiegel erarbeiten, der als Richtwert für eine Therapieumstellung von oraler Behandlung auf Insulin genommen werden könnte. Erst bei Reihenmessungen über einen längeren Zeitraum war es möglich, Informationen über Veränderungen der B - Zellfunktionen und des Immunsystems zu erlangen.

Die Sekundärversager zeigten erhöhte Antikörpertiter gegen Inselzellen, Schilddrüse und Parietalzellen des Magens. Zusätzlich waren statistisch signifikant HLA-B 8 erhöht und HLA-B 7 erniedrigt. Als Ergebnis der Untersuchung hoben die Autoren hervor, daß die Bestimmung der Antikörpertiter gegen Inselzellen, Schilddrüse und Magen sowie des HLA-Systems helfen können, Patienten mit einem hohem Risiko für ein Versagen einer oralen Diabetestherapie zu diagnostizieren.

Die erwähnte Literatur zeigt, daß das Problem des Spät- oder Sekundärversagens unter den verschiedensten Gesichtspunkten untersucht und diskutiert wurde. Die einzelnen Studien beziehen sich jedoch fast alle nur auf die Ätiopathogenese des Sekundärversagens oder den direkten Zeitpunkt der Umstellung auf eine andere Therapieform (8, 11, 19, 20, 23, 43). Offen bleibt dabei die Frage, wie es bei mit Insulinmonotherapie behandelten Sekundärversagern im weiteren Verlauf aussieht. Erstmals wurde in dieser Untersuchung ein sehr großes Patientengut mit 353 Krankengeschichten im weiteren Verlauf erfaßt, dessen Daten zum Zeitpunkt der Therapieumstellung bereits in zwei retrospektiven Studien aufgearbeitet worden waren (5, 13, 2). Dabei zeigte sich zu Beginn der Insulinmonotherapie bei den 353 von 1978 bis 1981 umgestellten Sekundärversagern einer Glibenclamidtherapie bei postprandialen Ausgangswerten der Blutglucose um 300 mg/dl die bekannt rasche Besserung der Stoffwechselsituation nach Umstellung auf Insulin. Bei einem durchschnittlichen Insulinbedarf von 34 E täglich betrugen die Blutglucosewerte bei Entlassung etwa 200 mg/dl morgens und 160 - 170 mg/dl mittags. Es ergab sich weiterhin, daß der Schweregrad der metabolischen Dekompensation, gemessen an Blutglucosekonzentration und der Triglyzeridkonzentration im Serum, den entscheidenden Faktor für die später zum Dauerbehandlung notwendige Insulinmenge bildete. Etwa 55% der Patienten waren auf eine Insulininjektion mit einem mittlerem Insulinbedarf von 26 E pro Tag gut einstellbar. Patienten mit 2 Insulin-

injektionen benötigten fast 20 E Insulin pro Tag mehr. Als Gesamtergebnis dieser beiden Studien resultierte die Forderung, bei progredienter Verschlechterung der Stoffwechselsituation möglichst frühzeitig an eine Umstellung auf Insulin zu denken.

Um den weiteren Verlauf nach Therapieumstellung abzuklären wurden nun durch zweimaliges Anschreiben der weiterbehandelnden Hausärzte dieser 353 früher mit Glibenclamid vorbehandelten Patienten, deren aktuelle Daten nach durchschnittlich 3,7 Jahren Insulin-Monotherapie erfaßt. Als charakteristische Kriterien wurde besonderer Augenmerk auf die Blutglucosekonzentration, die Abweichung vom Idealgewicht sowie das Injektionsverhalten gelegt. Die Grundlage der Diskussion bilden die Daten von 43% der Gesamtgruppe, die sich zum Zeitpunkt der Umfrage in regelmäßiger ambulanter Kontrolle befanden. 38% der Fragebogen (n = 130) enthielten vollständig auswertbare Antworten. Der Abstand von der Entlassung aus stationärer Behandlung bis zum Zeitpunkt der Umfrage betrug 3,5 - 4 Jahre.

Ziel der Umstellung von Patienten mit Sekundärversagen auf eine Insulintherapie ist die Verbesserung der Stoffwechselsituation. An einem Postprandialen Blutglucosewert beurteilt, zeigt sich am Gesamtkollektiv, daß sich die Diabeteseinstellung während des Zeitintervalls von im Mittel 3,7 Jahren nicht wesentlich verschlechtert hat (Abb. 2, Tab. 1 und 2). Lagen die Blutglucosewerte etwa bei 200 mg/dl, so sind sie zum Zeitpunkt der Umfrage mit im Mittel 214 mg/dl, nur minimal höher. Hingegen hat das absolute und relative Körpergewicht signifikant zugenommen (Abb. 2). In enger Beziehung zum Körpergewicht hat sich die mittlere Insulindosis pro kg Körpergewicht (Tab. 2) von 0,54 E/kg KG erhöht. An diesem signifikanten Gewichtsverlauf - die absolute Gewichts Differenz beträgt immerhin 3,1 kg - zeigt sich, wie schwierig es ist, älteren Patienten die Problematik ihrer Diabeteserkrankung bewußt zu machen und sie über den Behandlungs- und Schulungszeitraum im Krankenhaus hinaus längerfristig zu motivieren. Fehlender Leidensdruck (33) und über Jahrzehnte eingeschliffene Eßgewohnheiten - man darf nicht vergessen, daß

die Patienten durchschnittlich bereits 72 Jahre alt sind - dürften dabei wohl die Hauptansatzpunkte sein. Verbessern könnte man dies über eine intensivere Überwachung und Schulung. Ziel einer Therapie mit Reduktionskost sollte stets der Dauererfolg sein (22). Eine entsprechende Kostform muß über Monate und Jahre durchgehalten werden. Bei der Entstehung der sogenannten sekundären Insulinresistenz wird der durch Diätfehler bedingten Körpergewichtszunahme die größte Rolle beigemessen (1).

In diesem Zusammenhang bietet es sich an, Blutglucose und Insulindosis des Patientenkollektivs anhand Zu- oder Abnahme des Körpergewichts nach Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin zu untersuchen (Abb. 4, Tab. 5 und 6). In dieser Studie wurde als Trennkriterium eine Gewichtsänderung von 2,5 kg im Untersuchungszeitraum gewählt. Bei 53% der Patienten war die Gewichtsänderung von Entlassung zu Nachkontrolle größer 2,5 kg, bei 47% kleiner 2,5 kg. Es zeigt sich dabei wieder deutlich, daß bei nahezu gleicher Stoffwechseleinstellung mit Blutglucosewerten um 210 mg/dl eine Gewichtszunahme zu einer signifikant höheren Zunahme der täglichen Insulindosis um 10 E (0,08 E/24h kg KG) pro Tag führt. Ein noch deutlicherer Unterschied zur Gruppe der Patienten, die abgenommen haben, könnte vielleicht zusätzlich durch deren durchschnittlich um 1 Jahr längere Diabetesdauer und einer durch die Progredienz der Grunderkrankung bedingte Insulindosiserhöhung, verschleiert werden. Dieser deutliche Zusammenhang von Körpergewichtszunahme und Insulindosiserhöhung steht im Widerspruch zu der retrospektiven Studie von Willms, der bei seiner gesamten Patientengruppe gute Diätkenntnisse, ein geringeres Übergewicht und eine im Mittel niedrigere Insulindosis (30 E/24h oder 0,45 E/kg KG) festgestellt hat (43).

Die bei den "Diätsündern" erreichte Verbesserung der Stoffwechselsituation bei Typ-II-Diabetikern mit Sekundärversagen ist also nur

durch eine Erhöhung der täglichen Insulindosis im Mittel um 10 E pro Tag zu erreichen. Man muß dabei jedoch bedenken, daß das exogen zugeführte Insulin als zusätzliche Ursache einer Hyperinsulinämie und einem möglicherweise damit erhöhten atherogenem Risiko diskutiert wird (23, 25, 33, 39). Diese These wurde unter anderem anhand einer vergleichenden Studie mit 323 Typ-II-Diabetikern und 178 Nicht-Diabetikern untersucht(23). Als charakteristische Werte wurden Blutglucose, HbA_{1c}, C-Peptid, freies Insulin, Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, β_2 - Mikroglobulin, Kreatinin und Gewicht bestimmt, zusätzlich ein Gefäßstatus und EKG durchgeführt, sowie Rauchgewohnheiten erhoben. Bei der Auswertung der Daten zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang von Hyperinsulinämie - sowohl exogen als auch endogen bedingt - und einem deutlich erhöhtem Risiko an einer Makroangiopathie oder einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken. Dieses erhöhte Risiko scheint unabhängig von Alter, Körpergewicht und den aktuellen Blutglucosewerten zu sein. Aufgrund dieser klinischen Erfahrung ist es naheliegend, Typ-II-Diabetiker mit möglichst niedrigen Insulindosen einzustellen.

In der vorliegenden Studie sind 15% (n = 53) der erfaßten Patienten im Untersuchungszeitraum verstorben. Als Todesursachen sind dabei Makroangiopathie, koronare Herzkrankheit, zerebrale Durchblutungsstörungen, arterielle Verschlusskrankheit, Mikroangiopathie und Hyperlipidämie zu sehen, die bei Diabetikern zwei- bis dreimal so häufig im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu finden sind (23).

Die Forderung nach einer Einstellung mit möglichst niedrigen Insulindosen läßt auch eine Aufschlüsselung von Körpergewicht, Blutglucose und Insulindosis in Abhängigkeit von der Zahl der täglichen Insulininjektionen erkennen (Abb. 3, Tab. 3 und 4). Dabei zeigt sich, daß 28% der Gesamtgruppe im Beobachtungszeitraum von einer auf zwei Insulininjektionen umgestellt werden mußten. 25% behielten eine

und 39% zwei Insulininjektionen pro Tag bei. Die Anzahl der täglichen Insulininjektionen ist ein klinisches Kriterium und hängt neben der Insulindosis von der Erfahrung des behandelnden Arztes ab (13). Wichtigster Grund für die Wechsler in dieser Studie war, obwohl bei der Entlassung mit Blutglucosewerten um 200 bis 210 mg/dl eine gute Einstellung vorlag, eine deutliche Gewichtszunahme, die nahezu eine Verdopplung der Insulindosis notwendig machte. Es mußten um durchschnittlich 20 E pro Tag mehr gespritzt werden. Sieht man diese drastische Erhöhung der täglichen Insulinmenge in Verbindung mit dem wahrscheinlich damit verbundenem atherogenem Risiko (23, 33, 37, 39), so stellt sich die Frage, wie man eine hohe Insulindosis reduzieren kann. Der erste Weg wäre natürlich eine Gewichtsreduzierung in Verbindung mit der konsequenten Einhaltung der Diätvorschriften. Ein zweiter Weg deutet sich in Hinweisen der Literatur (2, 3, 4, 12, 21, 24, 41, 42) an, die zeigen, daß es unter einer kombinierten Behandlung von Sulfonylharnstoffen mit Insulin oftmals gelingt, die Menge des injizierten Insulins deutlich niedriger zu halten. Es sei mitunter sogar möglich, eine tägliche Insulininjektion einzusparen. Da unter einer Behandlung von Sulfonylharnstoffen kombiniert mit Insulin außerdem günstige periphere Stoffwechseleffekte (insbesondere Post- Rezeptor-Effekt) auftreten, scheint in vielen Fällen zur Senkung des täglichen Insulinbedarfs eine Kombinationsbehandlung begründet (12, 41). Eine Insulintherapie, besonders mit höheren Insulindosen stellt, wie die Erfahrung zeigt, aufgrund technischer Schwierigkeiten (z.B. Einschränkung des Sehvermögens, Tremor), fehlender Mitarbeit der Patienten, hohem Insulinbedarf bei Übergewicht und der Gefahr schwerer Hypoglycämien bei den zumeist alten, übergewichtigen Patienten keine Ideallösung dar. Bekräftigt wird diese Ansicht auch in dieser Untersuchung durch Randbemerkungen der angeschriebenen Hausärzte wie beispielsweise: "Insulin wird vom Patienten

abgelehnt" oder Patient ißt nebenbei sehr viel".

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß es möglich ist, Patienten mit Sekundärversagen einer Sulfonylharnstofftherapie, stationär mit Insulinmonotherapie gut einzustellen und anhand diätetischer Maßnahmen eine Gewichtsreduktion zu erreichen. Der weitere Verlauf ist jedoch aufgrund der Multimorbidität der zumeist älteren Patienten, sowie der individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten Bereitschaft der Patienten auf diätetische und therapeutische Anweisungen genau einzugehen, sehr unterschiedlich zu beurteilen. Es zeigt sich deutlich, daß eine Gewichtszunahme immer mit einer Erhöhung der täglichen Insulindosis verbunden ist. Eine verbesserte Kontrolle und Schulung in der Klinik und bei den ambulant weiterbehandelnden Hausärzten könnte sich nur positiv auswirken. Als Alternative zur Insulinmonotherapie mit hohen Insulindosen und einem damit verbundenem erhöhtem atherogenem Risiko (2, 23, 33, 39) bleibt die Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Insulin. Es ist derzeit aber noch offen, ob sich diese Therapieform als allgemein gültiges Behandlungsprinzip durchsetzen wird (28).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Studie war es, anhand einer Verlaufsbeobachtung zu untersuchen, wie sich bei Patienten mit Sekundärversagen einer Sulfonylharnstofftherapie die Stoffwechselsituation nach Umstellung auf eine Insulinmonotherapie weiter entwickelt. Zu diesem Zweck wurden die behandelnden Hausärzte von 342, 1976 bis 1981 auf Insulinmonotherapie umgestellten Patienten mit einem Fragebogen angeschrieben. Anhand des Fragebogens wurden folgende Grunddaten erfaßt und ausgewertet: Alter, Geschlecht, Körpergewicht, postprandiale Blutglucose, Triglyceride und Cholesterin im Serum, Retinopathie, Insulindosis, Zahl der täglichen Insulininjektionen, Menge der Kohlehydrate in der Diabetesdiät (Brot-einheiten) und weiterer Verbleib des Patienten.

247 (83 %) der angeschriebenen Hausärzte antworteten. 37 Patienten wurden in der Diabetesambulanz der Klinik betreut. Die in der Umfrage erhobenen Daten des Gesamtkollektivs ($n = 284$) wurden nach verschiedenen Gesichtspunkten zusammengefaßt und ausgewertet.

Beurteilt wurde zunächst die Entwicklung des Gesamtkollektivs: 52% ($n = 148$) befanden sich in regelmäßiger ambulanter Kontrolle; 19% ($n = 53$) der Patienten waren verstorben; bei 10% ($n = 29$) war unbekannt, ob sie zum Umfragezeitpunkt noch lebten oder verstorben waren; bei 18% ($n = 50$) waren weniger als 3 Daten angegeben und 1% ($n = 4$) befand sich in Kombinationstherapie (Insulin mit Sulfonylharnstoff). 38% ($n = 130$) der Fragebögen enthielten vollständig auswertbare Antworten. Nach durchschnittlich $3,7 \pm 0,1$ Jahren ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) Insulintherapie hatte sich die Stoffwechselsituation mit postprandialen Blutglucosewerten von $200 \pm 4,9$ mg/dl auf $214 \pm 5,0$ mg/dl nicht wesentlich verschlechtert. Hingegen hat das Körpergewicht um $3,1 \pm 1,1$ kg zugenommen und das bei Patienten, die bereits vorher übergewichtig waren ($121,9 \pm 1,5\%$ des Idealgewichts). Die Steigerung der Insulindosis pro 24 Stunden betrug im Mittel $9 \pm 1,3$ E. Bezogen auf das Körpergewicht hat sich die Insulindosis von $0,54 \pm 0,02$ E/kg KG auf $0,62 \pm 0,02$ E/kg KG signifikant erhöht ($p < 0,05$). Bei den Daten der Tri-

glyceride, des Cholesterin und der Retinopathie waren keine statistisch signifikanten Veränderungen feststellbar.

Eine Analyse der Grunddaten nach Beibehalt oder Wechsel des anfänglichen Injektionsverhaltens zeigt, daß zum Zeitpunkt der Ersteinstellung 53% (n = 69) der Patienten mit einer und 47% (n = 61) mit zwei Insulininjektionen täglich behandelt wurden. Bei der Nachkontrolle hatte sich das Verhältnis neben der erhöhten gesamten Insulinmenge zugunsten von zwei täglichen Insulininjektionen verschoben (67% gegenüber 33%).

Eine weitere Aufschlüsselung zeigt, daß 25% der 130 Patienten (n = 32) eine und 39% (n = 50) zwei Insulininjektionen täglich beibehielten. 8% (n = 11) wurden von zwei auf eine und 28% (n = 37) von einer auf zwei Insulininjektionen umgestellt. Als wesentliche Ursache für die Umstellung von einer auf zwei Insulininjektionen mit nahezu einer Verdoppelung der täglichen Insulindosis von ursprünglich $26,2 \pm 1,3$ auf $46,9 \pm 1,9$ E ($p < 0,01$), stellte sich die Zunahme des absoluten Körpergewichts um $4,4 \pm 0,8$ kg heraus. Trotz erhöhter Insulinzufuhr war die Diabetes Einstellung mit Blutglucosewerten von $225,0 \pm 8,1$ mg/dl schlechter als bei Entlassung nach Beginn der Insulintherapie ($203,3 \pm 8,1$ mg/dl).

Bei über der Hälfte der Patienten (53%, n = 67) zeigte sich im Beobachtungszeitraum von drei bis vier Jahren eine erhebliche Gewichtszunahme von absolut mehr als 2,5 kg entsprechend im Mittel $7,7 \pm 1,4$ kg ($119,1 \pm 2,0$ auf $133,7 \pm 2,4$ % des Idealgewichts). Die Stoffwechselsituation mit mittleren postprandialen Blutglucosewerten von $221 \pm 8,0$ mg/dl hatte sich im Vergleich zu $198 \pm 7,0$ mg /dl verschlechtert und war mit einer signifikanten Zunahme der täglichen Insulindosis um $10,0 \pm 2,2$ E ($p < 0,05$) verbunden.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, daß bei Patienten mit Sekundärversagen einer Sulfonylharnstofftherapie nach Umstellung auf eine Insulinmonotherapie mit einer Gewichtszunahme und einer Erhöhung der täglichen Insulindosis zu rechnen ist. Da auch die Hyperinsulinämie neuerdings als

zusätzlicher Risikoindikator einer Arteriosklerose beim Diabetiker diskutiert wird, sind Überlegungen im Hinblick auf therapeutische Alternativen (z.B. Kombinationstherapie mit Insulin und Sulfonylharnstoff) angezeigt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Angeli, I.: Zur Entwicklung der Sulfonylharnstoff-Spätresistenz.
Med. Klin. 65 (1970)
2. Bachmann, W., H. Mehnert: Kombinationstherapie Insulin / Sulfonylharnstoff.
Karger Basel 1983 , S.81
3. Bachmann, W., C. Sieger, M. Haslbeck, N. Lotz:
Combination of insulin and glibenclamide in the treatment of adult - onset diabetes (type 2). Diabetologia 21, 245 (1981)
4. Bachmann, W.: Insulin plus Sulfonylharnstoff - eine (un) mögliche Kombination? Dtsch. Med. Wschr. 107, 163 (1982)
5. Baldermann, H.: Untersuchungen zum Verhalten des Fettstoffwechsels bei Insulinbehandelten Typ-II-Diabetikern nach Sekundärversagen einer Sulfonylharnstofftherapie.
Dissertation, München (1985)
6. Banauch, D., W. Brummer, W. Ebeling, H. Metz, H. Rindfrey, H. Lang, K. Leybold, W. Rich: Eine Glucose-Dehydrogenase für die Glucosebestimmung in Körperflüssigkeiten.
Z. Klin. Chemie und Klin. Biochemie, 13, 101 (1975)
7. Brocke, W.: Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin.
Dissertation, München 1978
8. Colman, P. G., L. Harrison, B. Tait.: Insulin secretion and immunogenetic markers in diabetics with "secondary failure" of oral hypoglycemic agents. Aust. New Zealand J. Med. 15/2, 209 (1985)
9. Eggstein, M., F. H. Kreutz: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. Klin. Wschr., 44, 262 (1966)
10. Feinglos, M., H. Lebovitz: Sulfonylurea treatment of insulinindependent diabetes mellitus. Metabolism 29, 488 (1980)
11. Groop, L. C., R. Pelkonen, S. Koskimies, G. F. Bottazzo, D. Doniach:

Secondary Failure to Treatment with Oral Antidiabetic Agents in
Non-insulin-dependent Diabetes.

Diabetes Care 2, 129 (1986)

12. Hamelbeck, H., W. Klein, M. Zoltobrocki, K. Schöffling:
Glibenclamid-Insulin-Kombinationsbehandlung beim Sekundärversagen
der Sulfonylharnstofftherapie. Dtsch. Med. Wschr. 107, 1581 (1982)
13. Harberger, A.: Behandlungsergebnisse des Sekundärversagens einer
Sulfonylharnstofftherapie mit Insulin.
Dissertation, München (1986)
14. Haslbeck, M.: Übergewicht: Gesundheitliche Folgen und praktische
Konsequenzen. Aktuelle Ernährung 7, 49 (1982)
15. Haslbeck, M., H. Mehnert: Neuere Gesichtspunkte der Therapie mit
oralen Antidiabetika. Wiener Med. Wschr. 129, 689 (1979)
16. Haslbeck, M.: Antidiabetika. In: Klinik und Therapie der Nebenwir-
kungen, K. Kuemerle, N. Gossens, Thieme Stuttgart 1984, S. 305
17. Haslbeck, M.: Orale Diabetestherapie: Wann, womit, wie lange?
Med. Welt 31, 911 (1980)
18. Haupt, E., H. Loy, F. Laube, K. Schöffling: Über den Langzeiteffekt
der zusätzlichen Biguanidbehandlung bei Sekundärversagen der
Sulfonylharnstofftherapie.
12. Kgr. Dtsch. Diab. Ges. Homburg / Saar, 19. - 21.5. 1978
19. Haupt, E., F. Laube, H. Loy, K. Schöffling: Neue Untersuchungen
zum Spätversagen der Therapie mit Blutglucose-senkenden Sulfon-
amidderivaten. Med. Klin. 72, 1529 (1977)
20. Haupt, E.: Orale Antidiabetika: Erst abnehmen, sonst versagen sie.
Med. Tribune 41, 518 (1983)
21. Herausgeber: Combined Sulfonurea and Insulin Therapy in Insulin-
dependent Diabetes: Research or Clinical Practice ?
Diabetes Care 5, 511 (1985)

22. Herausgeber: Wechselbeziehungen Fettstoffwechselstörungen - Diabetes.
Niedere Insulindosen bringen mehr.
Münch. med. Wschr. 7, 123 (1981)
23. Janka, H. U., H. Mehnert, E. Standl: Macrovascular Disease in
Diabetes Mellitus.
Thieme Stuttgart 1985, pp.46
24. Klein, W.: Abgrenzung der oralen Diabetestherapie zur Behandlung
mit Insulin. Berliner Ärztekammer 19, 1058 (1982)
25. Krall, L. P.: The Role of Oral Hypoglycemic Agents in Therapy
and Prevention of Macrovascular Complications.
In: Macrovascular Disease in Diabetes Mellitus, H.U.Janka, H.Mehnert,
E.Standl, Thieme Stuttgart 1985, pp.94
26. Lockwood, D., J. Gerich, J. Goldfine: Symposium on effects of oral
hypoglycemic agents on receptor and postreceptor actions of insulin.
Diabetes Care (Suppl.) 7, (1984)
27. Luschnitz, E., K. Seige, H. Mühlberg: Zum Problem begrenzter Wir-
kungsdauer der Sulfonylharnstoffbehandlung des Diabetes Mellitus.
Z. ges. inn. Med. 20, 255 (1965)
28. Marschall, M. et al.: Klinische Untersuchungen zur Sulfonylharn-
stoff/Insulin- Kombinationstherapie beim Diabetes nach Tabletten-
sekundärversagen.
Diabetes Report 4, 1 (1981)
29. Mehnert, H., K. Schöffling: Diabetologie in Klinik und Praxis.
Thieme Stuttgart 1984
30. Mehnert, H.: Einführung: Diabetes mellitus.
9. Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung. W. Brecker Hsg.,
Thieme Stuttgart 1977 , S.171

31. Nie, N., C. Mull, J. Jenkins, D. Steinbrenner, D. Bent:
SPSS-statistical package for the social sciences.
McGraw-Hill Book Comp., 2. Ed., 1975
32. Schmidt, F.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose.
Klin. Wschr. 39, 1244 (1961)
33. Schöffling, K.: Möglichkeiten und Risiken der Behandlung der Zucker-
kranken mit oralen Antidiabetika.
Therapiewoche 29, 5024 (1971)
34. Selz, B., U. Nyffenegger, H. Bürgi: Wann sollen stabile Alters-
diabetiker auf Insulin umgestellt werden?
Schweiz. Med. Wschr. 110, 1534 (1980)
35. Siedel, J., H. Schlumberger, S. Klose, J. Ziegenhorn, A. Wahlefeld:
Improved reagent for enzymatic determination of serum cholesterol.
J. Clin. Chemie u. Biochemie 19, 838 (1981)
36. Stäler, F. et al.: Eine praxisgerechte Cholesterinbestimmung.
Med. Lab. 30, 29 (1977)
37. Standl, E.: Orale Antidiabetika: Gefahr für die Gefäße?
Med. Tribune 141 (1983)
38. Steigerwaldt, F.: Klinische Erfahrungen mit der oralen Diabetes-Therapie
Jb. ärztl. Fortbild. 10, 74 (1962)
39. Stout, R.: Diabetes and atherosclerosis - the role of insulin.
Diabetologia 16, 141 (1979)
40. Straumann, M., O. Staffelbach, G. Sonnenberg, U. Koller, H. Berger:
Vor- und Nachteile der Insulintherapie bei älteren Diabetikern mit
asymptomatischer Hyperglykämie.
Schweiz. Med. Wschr. 109, 1816 (1979)
41. Strian, F., M. Haslbeck: Autonome Neuropathie bei Diabetes Mellitus.
Springer Berlin 1984, S.236

42. Traumann, K., W. Hösl, E. Grom, G. Wittemann: Kombination von Insulin und Sulfonylharnstoffen bei der Therapie des Diabetes mellitus vom Erwachsenen-Typ.

Dtsch. Med. Wschr. 107, 180 (1982)

43. Willms, B.: Sekundärversagen hat andere Gründe.

Med. Tribune 41, 518 (1983)

Mein Dank gilt Prof. Dr. W. Haslbeck für die
Überlassung des Themas und seine Unterstüt -
zung bei auftretenden Problemen.

LEBENS LAUF

Name:	Christoph Ludwig Hofherr
Geburtsdatum:	28. Februar 1958
Geburtsort:	München
Eltern:	Emil Hofherr, kaufmännischer Angestellter Ursula Hofherr, geb. Reichel, Hausfrau
1964 - 1968	Besuch der Volksschule an der Boschets- rieder Strasse in München
1968 - 1978	Besuch des Klenze - Gymnasiums in München Abschluß Reifeprüfung
Juli / August 1978	Einberufung zum 6. gem. Sanitätslehrbataillon 865 in München
September 1978 bis März 79	Tätigkeit bei Siemens / München in der Daten- verarbeitung
SS 1979 - WS 1985/86	Studium der Medizin an der Ludwig Maximilians Universität in München Physikum Herbst 1981 1. Staatsexamen Herbst 1982 2. Staatsexamen Frühjahr 1985 3. Staatsexamen Frühjahr 1986
4. Dezember 1984	Verehelichung mit Ruth Hofherr, geb. Leinauer
24. Juni 1985	Geburt unserer Tochter Regina Michaela
ab 1. September 1986	Ableistung des Restgrundwehrdienstes als Truppenarzt (PiBtl 7 Höxter und Sanitätszentrum 607 Ingolstadt)

